Über experimentelle Eosinophilie.

STANFORD UNIVERSITY
3
1924
LIBRARY

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der hohen medizinischen Fakultät der Königl. Bayr. Friedrich Alexander-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

Hans Friedrich Ahl
weiland Medizinal-Praktikant am Kreiskrankenhaus zu Alzey.

Mainz 1914.
Druck von Oscar Schneider.

47

Über experimentelle Eosinophilie.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
hohen medizinischen Fakultät der
Königl. Bayr. Friedrich Alexander-
: Universität zu Erlangen :

vorgelegt von

Hans Friedrich Ahl
weiland Medizinal-Praktikant am
: Kreiskrankenhaus zu Alzey. :

Mainz 1914.
Druck von Oscar Schneider.

Tag der mündlichen Prüfung:
19. Juni 1913.

Referent: Prof. Dr. Jamin
Dekan: Prof. Dr. Seitz.

Literaturverzeichnis.

1. **Schlecht** und **Ziegler:** Untersuchungen über die leukocytotischen Blutveränderungen bei Infektionskrankheiten und deren physiologische Bedeutung. Archiv für klinische Medizin Bd. 92, 1908.
2. **Schlecht:** Über experimentelle eosinophile und basophile Leukocytose. Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin. 1910, S. 482.
3. **Schlecht:** Über die Einwirkung von Seruminjektionen auf die Eosinophilen und Mastzellen des menschlichen und tierischen Blutes. Archiv für klinische Medizin. Bd. 98, 1910.
4. **Schlecht:** Über experimentelle Eosinophilie nach parenteraler Zufuhr artfremden Eiweißes und über die Beziehungen der Eosinophilie zur Anaphylaxie. Habilitationsschrift 1912.
5. **Schlecht:** Über lokale Eosinophilie beim anaphylaktischen Versuch. Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin 1912, S. 416.
6. **Ströbel:** Über anaphylaktische Reaktion der Lunge. Münch. Med. Wochenschr. No. 28, 1912.
7. **Klausner** und **Kreibig:** Über exsudative Mastzellen. Archiv für Dermatologie und Syphilis. Bd. 98, 1909.
8. **Schuh:** Über Blut- und Sekretuntersuchungen auf eosinophile Zellen und basophile Leukocyten (Mastzellen) bei Gonorrhoikern. Archiv für Dermatologie und Syphilis. Bd. 109, 1911.
9. **Pültz:** Über eosinophile Zellen und Mastzellen in vesiculösen Hauteffloreszensen. Inaugural-Dissertation Erlangen 1912.
10. **Schittenhelm, Weichardt** und **Grißhammer:** Über den Einfluß parenteral verabreichter Proteinsubstanzen verschiedener Herkunft auf das Blutbild. Zeitschr. f. experimentelle Pathologie und Therapie, 1912. Bd. 10.
11. **Schittenhelm** und **Weichardt:** Über die biologische Differenzierung von Eiweiß und Eiweißspaltprodukten durch ihre Wirkung auf den tierischen Organismus. Zeitschr. f. experimentelle Pathologie und Therapie, Bd. 11, 1912.

12. **Schittenhelm** und **Weichardt:** Studien über die biologische Wirkung bestimmter parenteral einverleibter Eiweißspaltprodukte. Zeitschr. f. Immunitätsforschung und experimentelle Therapie. Bd. 14 1912.

13. **Besançon-Labbé:** Traité d'Hématologie, Paris 1904.

14. **A. Schittenhelm:** Über Anaphylaxie vom Standpunkt der pathologischen Physiologie und der Klinik. Ergebn. d. Immunitätsforschung. 1910.

15. **C. Abdernhalden:** Isolierung von Glycyl-Phenylalanin aus dem Chymus des Dünndarms. Zeitschr. f. physiol. Ch. 81, 312, 1912.

16. **A. Schittenhelm:** Eiweißabbau, Anaphylaxie und innere Sekretion. Deutsche med. Wochenschrift. 1912. No. 11.

17. **H. Ahl** und **A. Schittenhelm:** Über experimentelle Eosinophilie nach parenteraler Zufuhr verschiedener Eiweißstoffe. Zeitschrift f. d. gesamte experimentelle Medizin. 1913. Bd. 1, S. 111.

Während man früher nur ganz allgemein der Zahl der weißen Blutkörperchen im Blute Beobachtung schenkte, hat uns die neuere Forschung gelehrt, daß die Auszählung der einzelnen Formen von noch weit größerer klinischer Bedeutung ist, als die Zahl allein. Auf ihr basiert die Differenzierung der einzelnen Blutkrankheiten. Die Untersuchung der eosinophilen Zellen hat uns wertvolle Unterschiede bei gewissen Erkrankungen gebracht. Während die normalen Werte derselben zwischen 1—6 % schwanken, findet man bei diesen konstant höhere Werte, sodaß man deren vermehrtem Vorkommen einen diagnostischen Wert beimessen kann. Beim Asthma bronchiale steigt unter Umständen während des Anfalls die Zahl der Eosinophilen bis zu 30 % an und auch in der anfallfreien Zeit ist meist eine Vermehrung derselben zu beobachten. Derselbe Befund läßt sich auch bei vielen mit Sicherheit als Infektionskrankheiten bekannten Erkrankungen erheben. Wir wissen z. B., daß beim Scharlach die eosinophilen Zellen vermehrt sind, während sie bei den Masern völlig oder nahezu völlig verschwinden. Auch beim Typhus verschiebt sich das Blutbild in charakteristischer Weise und neben der Leukopenie ist das schnelle Verschwinden der eosinophilen Zellen in den allerersten Tagen charakteristisch, während später das schnellere Ansteigen der Lymphozyten zu einer eigenartigen Kreuzung der Kurven von polymorphkernigen Leukocyten und Lymphocyten führt und endlich die postinfektiöse Eosinophilie auftritt, die allerdings auch bei anderen Infektionen zu finden ist.

Bekannt sind die Lymphocyten in tuberkulösen Exsudaten und Lumbalflüssigkeiten, wie auch die Lymphocytose der Cerebrospinalflüssigkeit bei luetischen Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarks. Wichtig ist ferner die Lymphocytose beim Hyperthyreoidismus.

Eine Reihe von Schädlichkeiten führt endlich zu ausgesprochener Eosinophilie. In erster Linie sind hier zu nennen die Wurmkrankheiten: Thaenien, das Anchylostomum duodenale, gelegentlich auch Ascariden, Oxyuren, Trichocephalen

veranlassen eine Vermehrung der eosinophilen Zellen. Diagnostisch ist sie beim Echinococcus und vor allem bei der Trichinosis wichtig, wo Werte von 60 % und mehr gefunden werden. Vom besonderen Interesse ist endlich das massenhafte Auftreten der eosinophilen Zellen in den Stühlen gewisser Darmkrankheiten, in dem Inhalt mancher Hauteffloreszenzen. Die Auszählung des Blutes ergab das interessante Resultat, daß es sich hier nicht um einen lokalen Prozeß, sondern häufig um eine allgemeine Vermehrung handelt, und man sprach direkt von eosinophilen Diathesen. Man findet sie als dauernden Befund bei den meisten Asthmatikern, bei den Fällen von eosinophiler Enteritis, bei Uticaria, als vorübergehenden beim Serumexanthem und ähnlichen Affektionen.

Diese klinischen Beobachtungen führten dazu, daß man die Funktionen der einzelnen Leukocytenarten näher zu erforschen suchte. Man war sich von vornherein klar, daß der charakteristischen Verschiebung des Blutbildes eine funktionelle Ursache zu Grunde liegen mußte. Auch hierüber sind bemerkenswerte Erkenntnisse gesammelt worden.

Ein besonders reges Interesse erfuhr in letzter Zeit die Eosinophilie. Hier haben vor allem die schönen Untersuchungen von Schlecht uns weiter gebracht, der zeigte, daß beim Meerschweinchen im postanaphylaktischen Stadium eine allgemeine und lokale Eosinophilie auftritt. Schlecht fand, daß die eosinophilen Zellen im anaphylaktischen Versuch ein einheitliches bei jedem Versuch wiederkehrendes Verhalten zeigen. Unmittelbar nach der Reinjektion erfolgten, solange die Erscheinungen des Shocks anhielten, entweder keine wesentlichen Veränderungen in der Zahl der eosinophilen oder in einigen Fällen schon eine halbe bis eine Stunde nach der Injektion eine beginnende Vermehrung dieser Zellen. Sobald und während das Tier sich einigermaßen von den Erscheinungen des Shocks erholte, setzte in allen Versuchen eine gleichsinnige enorme Zunahme der eosinophilen Zellen ein, die in den nächsten Stunden und Tagen allmählich zu teils sehr hohen Werten anstieg. Die Eosinophile blieb ein bis mehrere Tage stehen und sank dann rasch ab. Eine später erfolgte nochmalige Reinjektion hatte, ohne jede anaphylaktische Erscheinung auszulösen, einen sofortigen erneuten Anstieg der Eosinophilen zur Folge.

Besonders interessant war der weitere Nachweis der lokalen Eosinophilie beim anaphylaktischen Meerschweinchen. Schlecht konnte nachweisen, daß Meerschweinchen, welche den Shock überstehen, in ihren Lungen und in der Umgebung der Bronchien eine hochgradige Eosinophilie zeigen. Diese Befunde sind inzwischen von verschiedenen Seiten bestätigt worden.

Schlecht selbst hat sie noch dahin erweitert, daß er auch bei der von Schittenhelm und Weichardt als „Enteritis anaphylactica" bezeichneten haemorrhagischen Darmaffektion, die bei anaphylaktischen Hunden nach der Reinjektion auftritt, in der Darmwand eine intensive lokale Eosinophilie auffand. Es liegt nahe, aus diesen experimentellen Feststellungen Beziehungen einerseits zum menschlichen Asthma, andererseits zu den eosinophilen Darmerkrankungen des Menschen zu suchen.

Schlecht hat weiterhin den Einfluß einer Reihe von Substanzen auf das Blutbild untersucht, die er fortlaufend Meerschweinchen parenteral injizierte. Während sich auf Rinderserum, Eiereiweiß, Serumalbumin, Serumglobulin, Hemialbumose, Fibrin und Pepton eine Eeosinophilie des Blutes einstellte, blieb dieselbe aus nach Injektionen von Aminosäuren, Kohlehydraten und Fetten.

Nach all diesen Untersuchungen sieht Schlecht in der Eosinophilie den Ausdruck einer Reaktion des Körpers gegen die durch Zufuhr artfremden oder auch bei abnormem Zerfall arteigenen Eiweißes sich bildenden toxischen Abbauprodukte.

Die experimentellen Feststellungen von Schlecht gelten zunächst nur für das Meerschweinchen, wenigstens liegen ausgedehnte Untersuchungen an anderen Tierarten nicht vor. Aus Versuchen von Schittenhelm, Weichardt und Grißhammer über das Blutbild der anaphylaktischen Hunde geht jedenfalls hervor, daß bei diesem Tier die Eosinophilie des Blutes im Anschluß an den anaphylaktischen Versuch nicht so regelmäßig und so prompt auftritt, wie beim Meerschweinchen.

Ich habe diese Versuche unter Leitung von Herrn Professor Schittenhelm noch weiter durchgeführt.

Es sollte zunächst nochmals geprüft werden, wie sich die Verhältnisse beim Hunde gestalten, ob nicht durch Heranziehung einer anderen Eiweißart vielleicht doch ein intensiver Ausschlag im Blutbild erhalten wird. Besonders günstige Bedingungen schien das Globin zu geben. Durch Schittenhelm

und Weichardt wurde in zahlreichen Versuchen festgestellt, daß es beim Meerschweinchen und auch beim Hunde, namentlich bei Reinjektionen erhebliche Störungen des Befindens und der Körpertemperatur hervorruft, daß es beim Meerschweinchen den typischen anaphylaktischen Shock mit Lungenblähung und Aufhebung der Blutgerinnung erzeugt, während der Hund auf größere Dosen nur mit Blutdrucksenkung und Darmerscheinungen reagiert (Enteritis anaphilactica). Der folgende Versuch zeigt, daß auch der Hund in charakteristischer Weise sein Blutbild verändert und daß also für dieses Eiweiß eine Übereinstimmung mit den Resultaten der Blutuntersuchung anaphylaktischer Meerschweinchen zu erzielen ist.

Versuch I: Ein Hund (Dackel) wurde am 21. III. 1912 durch intravenöse Injektion von 1 g Globin sensibilisiert. Die Auszählung der Leukocyten ergab eine Gesamtleukocytenzahl von durchschnittlich 12000 Zellen, sowie 3,2 % eosinophile. Am 13. IV. 1912 wurde das Tier mit 0,5 g Globin intravenös injiziert. Der Hund hat sofort nach der Injektion stark diarrhoischen Stuhl und Dispnoe. Er verweigert den ganzen Tag jede Nahrungsaufnahme; am Abend des 21. III. und am Morgen des 22. III. hat er starkes Erbrechen galleähnlicher Massen. Die Temperaturen waren: Vor der Injektion 37,8, nach derselben 38,2. Nach 3 Stunden 40,4, nach 4 Stunden 39,2. Nach der Reinjektion am 13. IV. ist das Tier sofort sehr unruhig, die Augen treten stärker hervor und es hat sehr starke Dispnoe. Der Hund macht einen somnolenten Eindruck, er kann nicht mehr stehen, künstlich auf die Beine gestellt, fällt er sofort wieder um. 5 Minuten nach der Reinjektion bricht er zum ersten Mal, nach weiteren 5 Minuten hat er diarrhoischen Stuhlgang mit zahlreichen Schleimbeimengungen aber ohne Blut, kurz darauf tritt nochmaliges Erbrechen ein. Vor der Reinjektion ist die Temperatur leider nicht gemessen worden, nach derselben betrug sie 38,1, nach einer Stunde 39,2.

Die genauere Verfolgung des Blutbildes in den nächsten Tagen ergab eine erhebliche Steigerung der Leukocytenzahl, in den nächsten 6—7 Tagen bis auf 22050, allmählich absinkend wird gleichzeitig eine intensive Verschiebung des Blutbildes beobachtet. Vor allem stiegen die Eosinophilen sofort am 2. Tage nach der Injektion auf 19,6 % und sanken nur langsam auf den normalen Wert, den sie erst am 8. Tag nach der Injek-

tion wieder erreichten. Gleichzeitig trat eine leichte Verminderung der polymorphkernigen und anderseits eine geringe Vermehrung der Lymphocyten auf. Zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen erschienen im Blute.

Mit diesem Versuch ist zweifellos erwiesen, daß auch der Hund mit einer beträchtlichen Eosinophilie genau wie das Meerschweinchen im anaphylaktischen Stadium reagieren kann. Diese Beobachtung liefert eine Ergänzung zu einem Versuche von Schlecht, in dem er zeigt, daß fortlaufende Injektionen von Rinderblutserum nach ca. 8 Tagen einen beträchtlichen Anstieg der eosinophilen Zellen bedingen.

Weitere Versuche sollen feststellen, wie ein Tier, das durch zahlreiche, über einige Monate sich verteilende Injektionen von Eiereiweißlösungen immunisiert wurde, sich im Blutbild bei weiteren Injektionen verhält. Diese Frage hatte um so mehr Interesse, als von Schittenhelm und Weichardt festgestellt wurde, daß in dieser Weise lange vorbehandelte Hunde gegen Reinjektionen kaum mehr oder gar nicht reagierten. Sie bekamen keine gröberen Störungen des Allgemeinbefindens, der Blutdruck sank kaum mehr ab und kehrte wenigstens in wenigen Minuten wieder zu der normalen Höhe zurück; die Temperatur veränderte sich höchstens um einige Zehntel Grad und der Stoffwechsel, speziell die Eiweißausfuhr, verlief in völlig normalen Bahnen, es wurde nur die Menge über den normalen Wert ausgeschieden, welche tatsächlich injiziert wurde. Irgendwelche Darmerscheinungen traten nicht auf.

Ich habe nach dieser Richtung zwei Versuche angestellt, welche die Beobachtungen von Schittenhelm und Weichardt nach der Seite der Reaktion des Blutbildes ergänzen.

Versuch II: Immunhund No. I (Dackel) Haemoglobingehalt 72 %. — Längere Zeit vorbehandelt mit Eiereiweiß.

Datum	Weiße Blutkörperchen	Neutrophile Leukocyten	Eosinophile Leukocyten	Lymphocyten	Gr. Mononucleäre und Übergangsformen
21. III. 7h	6 900	58,0	0,0	34,2	7,8
24. III.	—	55,0	2,0	39,0	4,0
26. III 2h	5 600	74,3	3,0	18,5	4,2
26. III. 7h	9 200	83,0	2,2	10,8	4,0
27. III.	7 700	75,0	1,0	20,0	4,0

28. III. Exitus.

Versuch III: Immunhund No. II. Haemoglobingehalt 80 %. Vorbehandelt ca. 9 mal mit Eiereiweiß.

Datum	Neutrophile Leukocyten	Eosinophile Leukocyten	Lymphocyten	Gr. Mononucleäre und Übergangsformen
11. III. vor Injekt.	42,0	0,0	53,3	4,7
11. III. 6 h	62,3	1,5	30,0	6,2
12. III.	42,0	1,0	53,0	4,0
21. III.	56,0	2,0	36,3	5,7

Zur Injektion gebrauchte ich eine Lösung, die aus einem Teile Eiereiweiß, einem Teil physiologischer Kochsalzlösung bestand, abfiltriert und so injiziert wurde. Ich injizierte den Hund I am 21., 23. und 26. III. je 100 ccm Lösung in eine Ohrvene. Die entweder noch an demselben Tage oder an dem folgenden vorgenommene Blutuntersuchung ergab obenstehenden Befund. Dem Hund II wurde am 11. und am 20. III. ebenfalls je 100 ccm Eiweiß injiziert. Beide Tiere vertrugen die Injektionen gut und zeigten keine wesentlichen Änderungen in ihrem Befinden. Die Blutzählung im Versuch III am 11. III. war vor der Injektion, die zweite 7 Stunden nach derselben.

Beide Versuche zeigen übereinstimmend, daß immunisierte Tiere bei Verwendung von Eiereiweiß auf erneute Injektionen so gut wie gar nicht reagieren. Im Versuch II schwankt die Gesamtleukocytenzahl nur ganz unerheblich in Grenzen, in denen sie auch bei normalen Tieren auf und ab steigen. Die Auszählung der Leukocyten ergab im Versuch III nicht die geringste Änderung. Nur eine kleine Zunahme der polymorphkernigen Leukocyten von 42 auf 62,5 % ist zu verzeichnen. Namentlich die eosinophilen Zellen schwanken in Werten, wie sie auch bei normalen Tieren gefunden werden. Dasselbe gilt für Versuch II, wo die eosinophilen ebenfalls kaum wesentlich steigen, nur eine leichte Verschiebung von polymorphkernigen und Lymphocyten ist zu konstatieren.

Es hat also die Verfolgung des Blutbildes ergeben, daß sich das immunisierte Tier vom anaphylaktischen scharf unterscheidet, indem es ganz analog seinem Verhalten in Stoffwechsel, Temperatur, Blutdruck und Allgemeinbefinden, auch im Blute eine charakteristische Reaktion vermissen läßt. Es scheint eben beim immunisierten Tiere nicht zu

einer Überschwemmung mit schädlichen Abbauprodukten zu kommen oder diese werden abgebaut und erfolgreich neutralisiert.

Die Anaphylaxie resp. Erscheinungen ähnlicher Art wird durch die verschiedensten Substanzen hervorgerufen, welche der Gruppe der Eiweißkörper entstammen. Wenn man von der Ansicht ausgeht, daß es bei der Anaphylaxie zu einer Abspaltung der Eiweißkörper an aphysiologischen Orten kommt und daß deren Krankheitserscheinungen durch die dabei auftretenden Abbauprodukte des Eiweißes herbeigeführt werden, so drängt sich die Frage auf, welche Stufe des Eiweißabbaues die wesentliche ätiologische Rolle dabei spielt. Es galt daher zunächst, ganz bestimmte Eiweißkörper und Eiweißabbauprodukte herzustellen, von denen womöglich die genaue Zusammensetzung zu übersehen war und deren charakteristische Wirkungen auf den Tierorganismus zu studieren. Die Untersuchungen von Schittenhelm und Weichardt über die biologische Wirkung bestimmter parenteral einverleibter Eiweißspaltprodukte bilden den Anfang solcher Versuche. Bei der großen Fülle verschiedenartiger Abbauprodukte, welche bei der Aufspaltung der so kompliziert und different gebauten Eiweißkörper entstehen können und müssen, war es von vornherein sehr wahrscheinlich, daß ihre Wirkungen zwar in vielen Punkten gemeinsame sind, daß aber doch Unterschiede gefunden würden, indem einzelne Symptome von diesen, andere von jenen Spaltprodukten hervorgerufen würden. Die Versuche von Schittenhelm und Weichardt ergaben bereits allerhand Differenzen.

Diese Überlegungen gelten auch für das Symptom der Eosinophilie. Es war daher notwendig, einmal systematisch verschiedene Eiweißkörper und ihre definierbaren Abbauprodukte auf ihr Vermögen, eine Eosinophilie zu erzeugen, hin zu untersuchen.

Gemeinsam mit Schittenhelm habe ich bereits über ausgedehnte Untersuchungen nach dieser Richtung an anderer Stelle berichtet. Die durchweg an Meerschweinchen angestellten Versuche konnten zunächst die Beobachtungen von Schlecht durchaus bestätigen, daß fortlaufende Injektionen von Eiweißstoffen, von Eiereiweiß, Fibrin usw. eine eosinophile Reaktion auslösten. Sie führten zu einer ganzen Reihe von Beobachtungen.

Bei dem Meerschweinchen, das mit Eiereiweiß injiziert wurde, ging die ganze Verschiebung des Blutbildes auf Kosten der Lymphocyten, die zu Anfang des Versuchs 77 % und am Ende 39,4 % der weißen Blutkörperchen ausmachten. Während die eosinophilen Zellen von 0,2 % auf 8 % stiegen, wies auch die Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen eine bedeutende Vermehrung auf, indem dieselbe sich von 10000 auf 19700 erhob. Dabei ist noch einer Verschiebung der polymorphkernigen Neutrophilen von 12,5 auf 49,0 % zu gedenken. Auch die Mastzellen zeigen eine Vermehrung und erreichen Werte von 0,6 bis 5,1 %. Auch ist es nicht uninteressant, daß am Ende des Versuches kernhaltige rote Blutkörperchen bemerkt wurden. Das Tier vertrug die Injektionen sehr gut, nach 14 Tagen machte es einen krankhaften Eindruck, erholte sich aber bald wieder, sodaß es am Ende des Versuches das Bild eines normalen Tieres trug. — Auch das Tier, das ich täglich mit Fibrin injizierte, reagierte im Blutbild mit einer Eosinophilie, indem diese Zellen von 1,3 auf 9 % anstiegen, dann etwas absanken, um aber ziemlich konstant sich auf 7 % zu halten. Auch die Gesamtleukocytenzahl weist eine deutliche Zunahme von 10 700 auf 15—18 000 auf; und ebenso verhalten sich die neutrophilen Leukocyten und Mastzellen ähnlich wie im obengenannten Versuche. Eine Beobachtung, die ich hauptsächlich hier, aber auch bei allen übrigen Versuchstieren machte, ist der Gewichtsverlust im Anschluß an die Injektion. Während das Tier vor der ersten Injektion 409 gr wog, ging sein Gewicht in ziemlich kurzer Zeit auf 340 gr zurück. Zur Herstellung der Fibrinlösung sei folgendes zu bemerken: Wir wuschen die Fibrinflocken, die in einer Glyzerinlösung aufgehoben wurden, mit Wasser aus, nutschten die Waschflüssigkeit ab und trockneten die Substanz im Exsiccator drei Tage lang. Dann verrieben wir 2 gr hiervon in einer Reibschale und lösten die Masse durch Zusatz von $^1/_{10}$ Normalkalilauge unter Erhitzen auf. Wir verdünnten dann mit destilliertem Wasser und neutralisierten die Flüssigkeit. Das erste Meerschweinchen (17 a), dem wir Fibrin injizierten, starb am dritten Injektionstage. Die Sektion ergab keinen makroskopisch sichtbaren Anhaltspunkt. Auch das Blutbild, das kurz vor dem Exitus angefertigt wurde, zeigte normale Verhältnisse. Trotzdem ist es fraglich, ob das Tier an der Giftwirkung des Fibrins zu Grunde ging. Denn ein weiteres mit

Fibrin behandeltes Meerschweinchen No. 17 vertrug die Injektion verhältnismäßig gut. Auch waren die Gewichtsabnahmen bei diesem nicht sehr beträchtlich.

In den weiteren Versuchen beschäftigen wir uns mit dem Einfluß der zusammengesetzten Eiweißkörper. Wir untersuchten den Einfluß des ganzen Komplexes und seiner einzelnen Komponenten.

Wir nahmen zunächst das Haemoglobin und dessen eiweißartigen Paarling, das Globin. Mit dem Haemoglobin konnte eine ziemlich beträchtliche Zunahme der eosinophilen Zellen hervorgerufen werden, sodaß ihre Zahl von 2,8 auf 7,2 % anstieg. Auch mit dem Globin konnten intensive Eosinophilien hervorgerufen werden, welche in ihrer Höhe denen der Haemoglobininjektionen gleichkommen. Im übrigen reagieren die Tiere mit einer Steigerung der Gesamtzahl der Leukocyten und auch die Mastzellen zeigen stets eine entschiedene Vermehrung. Dieser gleichzeitige Anstieg der Eosinophilen und der Mastzellen ist auch von Schlecht beobachtet, und es ist nicht uninteressant, daß von Klausner und Kreibig, von Schuh und Pültz bei einer Reihe von Hautaffektionen das gleichzeitige vermehrte Vorhandensein von eosinophilen Zellen und Mastzellen beobachtet wurde. Neben diesen Veränderungen des Blutbildes konnten wir auch die Giftigkeit dieser oben angeführten Präparate erproben. Die Gewichtsverluste waren sehr große, sie betrugen an manchen Tagen bis 50 gr und alle Tiere waren am Ende der Versuche sehr stark abgemagert; auch sind uns mehrere Tiere im Anschluß an die Injektion zum Exitus gekommen. Dabei scheint eine gewisse Immunität gegen die Giftwirkung dieser Eiweißkörper nach einiger Zeit eingetreten zu sein; denn 1) wechselten nach ca. 14 Tagen größere Gewichtsabnahmen mit kleineren Zunahmen und 2) konnten auch — hauptsächlich bei dem Versuchstier mit Haemoglobin — am Ende größere Dosen vertragen werden. Das Haemoglobin lösten wir durch Zusatz von verdünnter Na_2CO_3, ohne zu erhitzen; das Globin brachten wir in einer Reibschale durch Zusatz von destillierten Wasser und einigen Tropfen Eisessig zur Lösung und neutralisierten mit $^1/_{10}$ n-Na OH.

Wir haben ferner einen Anaphylaxie-Versuch mit Globin am Meerschweinchen, welcher analog dem Anaphylaxieversuch

mit Globin beim Hunde in den Tagen nach der Reinjektion ein recht beträchtliches Ansteigen der eosinophilen Zellen zeigt. Ihre Zahl geht höher hinauf wie bei den fortlaufenden Injektionen und erreicht am 3. Tage 11 %.

Meerschweinchen 23. Anaphylaxieversuche mit Globin aus Hundeblut.

Datum	Weiße Blutkörperchen	Neutrophile Leukocyten	Eosinophile Leukocyten	Mastzellen	Lymphocyten	Gr. Mononucleäre u. Übergangsformen	Bemerkungen
22. V.	11 300	12,2	2,1	0,6	77,8	7,3	0,02 gr injiziert
23. V.	15 100	23,1	1,8	1,0	65,0	9,1	
13. VI.	—	—	—	—	—	—	0,01 gr intravenös injiziert
14. VI.	12 000	29,3	9,2	1,0	53,6	6,9	
15. VI.	20 200	35,2	11,0	2,2	41,3	10,3	
16. VI.	19 370	32,1	8,5	1,2	50,2	8,0	

Zum Versuch IV. Meerschweinchen 23 bekam nach der Reinjektion deutliche Zeichen der Anaphylaxie. Die Temperatur betrug vor derselben 38,2, kurz nachher 37,3, 10 Minuten nach der Reinjektion 37,7 und nach einer Stunde 38,9. Das Tier hatte starke Dispnoe und war etwas somnolent. Diarrhoische Stühle mit blutigen Beimengungen wurden hingegen keine gesehen.

Als zweiten Repräsentanten aus der Gruppe der zusammengesetzten Eiweißkörper untersuchten wir die Eiweißnucleinsäureverbindung des Zellkerns der Thymus. Das Nucleoproteid ergab bei fortlaufenden Injektionen eine erhebliche Vermehrung der Gesamtleukocyten bis zu 18 970, sowie eine sehr hohe Vermehrung der eosinophilen Zellen, welche von 1 % auf 15,6 % sich erhoben. Die Vermehrung der Mastzellen war nur eine verhältnismäßig geringe. Das Histon hatte eine analoge Wirkung. Bei diesem Tiere stiegen auch die Mastzellen und ihre Zahl erreichte am Tage vor dem Exitus die auffallende Höhe von 14,1 %. Ob dieselbe mit der Entstehung eines Abscesses am Rücken, der in die Tiefe weiter wuchs und an dessen Folgen das Tier auch in den nächsten Tagen starb, zusammenhängt, sei dahingestellt. Zwei Versuche mit Nucleinsäuren zeigen, daß diese zwar gleichfalls einen steigernden Einfluß auf die Gesamtleukocytenzahl und die Mastzellen, aber nicht den geringsten Einfluß auf die

Zahl der Eosinophilen ausübt. Diese bewegten sich in absolut normalen Werten. Die höchste Zahl, die erzielt wurde, war 3,1 %.

Über die Herstellung des Nucleoproteids und der Histonlösung sei noch bemerkt, daß wir das Nucleoproteid leicht durch Zusatz von $^1/_{10}$ n-KOH unter starkem Kochen zur Lösung brachten, das Histon durch Kochen mit $^1/_{10}$ n-H_2SO_4. Die Injektionen wurden gut vertragen, wir injizierten täglich 0,02 gr Nucleoproteid, mit dem Histon gingen wir in steigenden Dosen von 0,01 gr bis 0,04 gr vor. Die Nucleinsäure injizierte ich als thymonucleinsaures Natron im destillierten Wasser gelöst. Ob der nach einigen Tagen eintretende Exitus eines Versuchstieres auf die Giftwirkung der Nucleinsäure zurückzuführen ist oder ob das Tier aus anderen Ursachen starb, konnte nicht festgestellt werden. Jedenfalls ergab die vorgenommene Sektion keinen Aufschluß. Ein zweites Versuchstier vertrug die Injektion gut, nach anfänglichen Gewichtsstürzen stellte es sich nach einiger Zeit auf ein mehr oder minder konstantes Gewicht ein und war am Ende des Versuchs in guter Verfassung.

Der nächste Versuch wurde mit einem Protaminsulfat aus Störsperma angestellt. Das Präparat stellte keinen reinen Körper dar. Wir begnügten uns damit, 10 gr entfettetes Störsperma nach den Kosselschen Angaben mit verdünnter Schwefelsäure zu schütteln und das ausgefällte Rohprodukt in ca. 20 ccm Wasser zu lösen. Die Lösung wurde neutralisiert und so injiziert. Sie gab eine außerordentlich starke Biuretreaktion. Das Tier reagierte mit einer Steigerung der Gesamtleukocyten, einen mäßigen Anstieg der eosinophilen Zellen, die von 1,0 % auf 5,2 % am 12. Versuchstage anstiegen, um dann trotz weiterer stärkerer Injektionen allmählich wieder abzusinken und gegen Ende des Versuchs 2,3 % der weißen Blutkörperchen auszumachen. Auch die Mastzellen zeigten ein langsames stetiges Ansteigen, während zu Anfang des Versuchs keine vorhanden waren, wurden am Ende 4,1 % gezählt. Verhältnismäßig frühzeitig traten kernhaltige rote Blutkörperchen im Blutbild auf und man konnte vom 12. Injektionstage an jeden Tag 10—12 kernhaltige rote Blutkörperchen bei 300 ausgezählten weißen finden. Leider kann ich die Konzentration der Lösung nicht angeben. Es wäre sehr interessant zu wissen, welche Bruchteile eines Gramms jedesmal verabreicht wurden, um die Giftigkeit des Protaminsulfates zu

studieren. Denn nach jeder Injektion waren die Tiere etwas somnolent und brauchten einige Zeit, bis sie sich wieder erholten. Auch die Gewichtsverluste sprechen für die große Giftigkeit des Präparats, sie betrugen innerhalb 14 Tagen 100 gr, sodaß das Tier ein Viertel seines Gewichts verloren hatte. Der Exitus erfolgte einige Tage nach Abschluß des Versuchs an allgemeiner Entkräftung. Sektion wurde nicht vorgenommen.

In den weiteren Versuchen beschäftigte ich mich mit Peptonen der verschiedensten Art. Ich benutzte zuerst ein Pepton, das aus Kaviar hergestellt war, dem Protamin wohl nahesteht und uns von der Firma F. Hoffmann-La Roche zur Verfügung gestellt wurde. Auch auf dieses Präparat ergab sich ein intensiver Anstieg der eosinophilen Zellen, welcher ähnliche Werte erreichte wie beim Histon, während des ganzen Versuchs dauernd vorhanden war und zwischen 10 % und 14,7 % als höchster Wert schwankte. Die Vermehrung der Mastzellen war die gleiche wie bei anderen Versuchen; von 0,6 % stiegen sie auf 5,1 %. Auch die Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen zeigte eine deutliche Vermehrung und hat ihren höchsten Wert in 20 200 weißen Blutkörperchen.

Die nächsten Präparate waren niedere Peptone, welche aus Roßhaar resp. Seide gewonnen waren, und aus wenigen Monoaminosäuren zusammengesetzt sind. Auf beide trat ein leichter Anstieg der eosinophilen — auf 5 % beim Roßhaarpepton, auf 7 % beim Seidepepton — und der Mastzellen neben einem erheblichen Anstieg der Gesamtleukocytenzahl hervor. Der letztere ist bei dem Seidenpeptontier besonders auffallend, betrug 48 950 und ist zweifellos auf einen Absceß zurückzuführen, der am Bauch entstand und der auch wohl Veranlassung zu dem hohen Anstieg der eosinophilen Zellen (12 %) gab. Das Tier ging bald darauf zu Grunde. — Alles in allem ist die Reaktion auf die niederen Peptone entschieden geringer, wie jene bei der Anaphylaxie und bei der Zufuhr von Histon, Globin und Kaviarpepton.

Des weiteren stellte ich einen Versuch mit einem Amin dar und zwar wurde das in neuerer Zeit mit Experimenten viel herangezogene β Imidazolylaethylamin gebraucht, welches bekanntlich einen Krankheitszustand schafft, der mit dem anaphylaktischen Anfall eine außerordentliche Ähnlichkeit besitzt. Wir waren nicht im Stande, durch fortlaufende Injektion mit

diesem Präparat eine Eosinophilie zu erzeugen. Dagegen übt das β Imidazolylaethylamin einen sehr starken Reiz auf die neutrophilen Leukocyten aus, die am Tage der Injektion 19 % betrugen, und am nächsten Tag schon auf 52 % anstiegen, um in kurzer Zeit als höchsten Wert 72,2 % zu erreichen. Auch die Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen wies eine entschiedene Vermehrung auf und erreichte nach einigen Tagen mit 25 050 weißen Blutkörperchen ihren höchsten Wert. Das Präparat war außerordentlich giftig. Ich begann mit Injektionen von 0,00055 gr, und als ich sah, daß das Tier nach 3 Tagen immer elender wurde, ging ich auf 0,000395 gr und dann auf 0,00025 gr zurück, um dann in allmählich steigenden Dosen schließlich 0,01 gr zu verabreichen. Im Anschluß an die Injektion von 0,015 gr trat der Exitus ein. Auch hier scheint also eine gewisse Immunität während der Dauer des Versuchs erworben worden zu sein, denn Tiere, denen wir, ohne daß sie vorbehandelt waren, 0,001 gr injizierten, gingen nach einer einmaligen Injektion nach kurzer Zeit zu Grunde. So ist auch in dieser Beziehung das Präparat mit den meisten anderen injizierten Eiweißkörpern gleichzustellen.

Nachdem so gezeigt war, daß auf die verschiedenste Weise im anaphylaktischen Krankheitsbild durch andauernde tägliche Injektionen mit Eiweiß, durch Protamine und durch höhere Peptone bald mehr, bald weniger intensive Eosinophilien erzeugt werden können, während einzelne niedere Peptone und Amine nicht zu einer Eosinophilie führten, schien es von großem Interesse, die Untersuchung noch von einer weiteren Seite zu ergänzen.

Alle Versuche leiten ja auf die Anschauung hin, daß gewisse parenteral zur Wirkung kommende Abkömmlinge des Eiweißes die Substanzen sind, welche die blutbildenden Organe in bestimmter Richtung beeinflussen. Diese bilden sich im sensibilisierten Organismus auf dem Wege der parenteralen Verdauung, wobei die reinjizierten Proteine zerschlagen werden und deren Abbauprodukte in Zirkulation kommen. Man nimmt an, daß, wenn der Abbau ein vollständiger ist, d. h. wenn keine Peptone, sondern nur mehr ein vollständiges Gemisch von Animosäuren vorliegt, keine weitere Schädigung des Organismus erfolgen kann. Ein möglichst plötzlich bis zu diesen einfachsten Bausteinen durchgeführter Abbau ist die beste Schutzmaßregel des Körpers gegen das eingeführte artfremde Eiweiß.

Ein vollkommen abgebautes Eiweiß resp. die Summe seiner Aminosäuren müßte demnach völlig unschädlich für den Organismus sein, und es wäre zu erwarten, daß es auch keine weiteren Folgen für das Blut hätte. Von diesen Überlegungen ausgehend, habe ich untersucht, ob sich die Dinge tatsächlich im Experiment so verhalten. Ich verwandte zu diesem Versuch Casein, welches im Brutschrank zunächst mit Salzsäure-Pepsin, dann bei leicht alkalischer Reaktion mit Trypsin und endlich mit Erepsin so lange verdaut wurde, bis die Biuretprobe völlig negativ ausfiel. Dann wurde es im Faust-Heim'schen Apparat zur Trockene eingedampft.

Versuch V:

Meerschweinchen 21, injiziert mit Casein.

Datum	Weiße Blutkörperchen	Neutrophile Leukocyten	Eosinophile Leukocyten	Mastzellen	Lymphocyten	Übergangsformen	Gewicht	Bemerkungen
7. VI.	—	—	—	—	—	—	423	0,02 gr
8. VI.	13 800	40 8	2,0	—	50,1	7,1	374	„
9. VI.	—	—	—	—	—	—	364	0,03 gr
10. VI.	13 720	39,0	1,6	1,0	48,2	10,2	360	0,04 gr
11. VI.	—	—	—	—	—	—	360	0,02 gr
12. VI.	15 300	44,2	1,8	2,0	43,7	8,3	359	„
13. VI	—	—	—	—	—	—	378	„
14. VI.	—	—	—	—	—	—	359	„
15. VI.	19 500	56,2	2,2	1,6	34,7	5,3	939	„
16. VI.	—	—	—	—	—	—	347	„
17. VI.	17 200	40,0	2,2	1,3	50,0	6,5	334	„
18. VI.	—	—	—	—	—	—	360	„
19. VI.	19 320	46,3	2,0	2,5	41,2	8,0	939	0,04 gr
20. VI.	—	—	—	—	—	—	362	„
21. VI.	—	—	—	—	—	—	367	„
22. VI.	20 160	59,0	2,5	4,0	26,4	8,1	362	„
23. VI.	—	—	—	—	—	—	361	„
24. VI.	21 630	73,6	5,0	3,2	10,2	8,0	357	„
25. VI.	—	—	—	—	—	—	341	„
26. VI	16 300	43,2	5,6	2,0	40,0	12,2	375	„
27. VI.	—	—	—	—	—	—	351	„
28. VI.	—	—	—	—	—	—	356	„
29. VI.	15 910	45,0	5,8	1,8	41,3	6,1	361	„
30. VI.	—	—	—	—	—	—	380	„
1. VII.	—	—	—	—	—	—	373	„
2. VII.	15 240	42,1	3,3	1,6	45,0	8,0	362	„

Zu Tabelle V. Wir injizierten dem Meerschweinchen in der ersten Zeit täglich 0,02 gr Casein, das wir in destilliertem Wasser lösten, steigerten die Dosis innerhalb vier Tage auf 0,04 gr. Da das Tier die Injektion schlecht vertrug, gingen wir wieder auf 0,02 gr zurück, um erst später 0,04 gr fortlaufend zu injizieren. Interessant ist die Beobachtung, die wir fast bei allen Meerschweinchen machten, daß dieselben namentlich in den ersten Tagen starke Gewichtsverluste zu verzeichnen haben, später hingegen etwas zunehmen, um sich dann in einem gewissen Gleichgewicht zu halten.

Der Versuch hat zwar eine geringe Erhöhung der Eosinophilen erbracht, jedoch entspricht die Größe dieser Reaktion in keiner Weise der intensiven Eosinophilie, welche bei Anaphylaxie und Einverleibung von Eiweiß und Protaminen erhalten werden. Es mag dafür, wie auch für die mäßige Erhöhung der Gesamtleukocytenzahl, wohl die Ursache in der Unvollkommenheit des Präparats selbst gesucht werden. Es gelingt nämlich trotz Zugabe von Toluol nicht, die Verdauung außerhalb des Organismus unter Vermeidung jeder sekundären Veränderungen durchzuführen. Vor allem kommen trotz aller Vorsichtmaßregeln dauernd in der Regel Bakterien zur Wirkung, welche geringe Mengen der Aminosäuren in Amine überführen und deren eigene Leibesbestandteile selbst die Wirkung der Präparate bei parenteraler Einverleibung etwas verschleiern können.

Berücksichtigt man diese Fehler, so kann man wohl sagen, daß das Resultat des Versuchs entschieden dafür spricht, daß ein völlig abgebautes Eiweiß die blutbildenden Organe nicht mehr zu einer eosinophilen Reaktion veranlaßt. Damit stimmen auch die bereits von Schlecht gewonnenen Beobachtungen überein, daß parenterale Verabreichungen einzelner Aminosäuren keinen besonderen Einfluß auf die Zusammensetzung des Blutes haben.

Die Untersuchungen über experimentelle Eosinophilie haben also klar gezeigt, daß die Proteine und deren Abbauprodukte, solange sie noch den Charakter höherer Peptone oder Protamine haben, eine Eosinophilie erzeugen, vornehmlich dann, wenn der Organismus sich im Stadium der Überempfindlichkeit befindet, oder durch andauernde Zufuhr ein chronischer Reizzustand erzeugt wird. Dabei schwankt die Höhe der jeweils auftretenden

Eosinophilie bei den einzelnen Tieren und bei den einzelnen Präparaten nicht unerheblich. Ähnliche Vorgänge werden auch beim Menschen unter pathologischen Bedingungen zur Eosinophilie führen, und es steht nichts im Wege, die bereits anfangs angeführten eosinophilen Zustände in der Richtung unserer experimentellen Feststellungen durch Einwirkung von parenteral zur Wirkung gelangendem Eiweiß oder von Eiweißabkömmlingen (Toxinen) zu erklären. Hierher gehören vor allem auch die Eosinophilien, welche während gewisser Infektionskrankheiten oder in deren Rekonvalescenz auftreten, sowie diejenigen, welche Wurmkrankheiten begleiten. Es wäre denkbar, daß in dem Blut solcher Patienten ständig ein Eiweißkörper vorhanden ist, der ähnlich wie die durchgeprüften der Anstoß zur Ausschwemmung der eosinophilen Zellen ist. Welcher Art der Eiweißkomplex ist, bleibt weiteren Forschungen vorbehalten. Es kommen Stoffwechselprodukte der Bakterien in Betracht, aber auch Störungen im intermediären Stoffwechsel des Organismus selber, indem der begonnene Abbau durch Bakterienwirkung oder deren Toxine an seiner Vollständigkeit gehindert wird, sodaß unvollkommen abgebaute Eiweißkörper in das Blut gelangen und sich dann ähnlich verhalten wir unsere injizierten Eiweißkörper, oder daß nach vollzogenem Abbau der eingeführten Eiweißkörper die Synthese zum arteigenen in falsche Bahnen gerät und auf diese Weise giftige Stoffe entstehen.

* * *

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Schittenhelm-Königsberg für seine überaus liebenswürdige Unterstützung, sowie Herrn Prof. Dr. Jamin-Erlangen für die gütige Übernahme des Referats meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich Hans Friedrich Ahl, evang. Konfession, wurde am 3. September 1889 zu Mainz, Bundesstaat Hessen, als Sohn des Lehrers Johannes Ahl und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Schleif geboren. Von Ostern 1895 bis Ostern 1899 besuchte ich die Volksschule zu Mainz, dann kam ich auf das dortige Großh. Oster-Gymnasium, das ich Ostern 1908 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Ich studierte dann Medizin und zwar die ersten fünf Semester an der Ludwigs-Universität Gießen, wo ich auch am Ende des 5. Semesters die medizinische Vorprüfung bestand. Im Wintersemester 1910/11 war ich in München immartrikuliert und leistete gleichzeitig meiner militärischen Dienstpflicht mit der Waffe Genüge beim 1. königl. bayr. Infanterieregiment „König". Im Sommersemester 1911 studierte ich in Berlin, und die drei letzten Semester vom Wintersemester 1911/12 bis inkl. Wintersemester 1912/13 gehörte ich der Universität Erlangen an. Am 2. Mai 1913 beendigte ich das medizinische Staatsexamen. Seit dem 1. Juli bin ich als Medizinal-Praktikant am Kreiskrankenhause Alzey beschäftigt.